

FACULTE MIXTE
DE MEDECINE ET DE PHARMACIE D'ANGERS.

Année 1970 Thèse n° 2

LES INSUFFISANCES MEDULLAIRES AIGUES

A propos d'une observation
chez une comitiale traitée par
Sédantoinal^(r) et Mysoline^(r)

Thèse pour le Doctorat en Médecine
(Diplôme d'Etat)
présentée et soutenue publiquement

le 25 MARS 1970

par

Gilles GUILLOUZO

né le 2 Mars 1938, à SAINT-BRIEUC (Côtes-du-Nord)

Président de Thèse : Monsieur le Professeur DELAITRE

FACULTE MIXTE
DE MEDECINE ET DE PHARMACIE D'ANGERS

LES INSUFFISANCES MEDULLAIRES AIGUES

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41545910_0023

FACULTE MIXTE
DE MEDECINE ET DE PHARMACIE D'ANGERS.

Année 1970 Thèse n°

LES INSUFFISANCES MEDULLAIRES AIGUES

A propos d'une observation
chez une comitiale traitée par
Sédantoinal^(r) et Mysoline^(r)

Thèse pour le Doctorat en Médecine
(Diplôme d'Etat)
présentée et soutenue publiquement

le

par

Gilles GUILLOUZO

né le 2 Mars 1938, à SAINT-BRIEUC (Côtes-du-Nord)

Président de Thèse : Monsieur le Professeur DELAITRE



F A C U L T E M I X T E
D E M E D E C I N E E T D E P H A R M A C I E D ' A N G E R S

Doyen Honoraire : Professeur ROUCHY

Professeurs Honoraires : MM. DAVID, ROUSSEAU, AMSLER.

Le Président du Conseil Transitoire :

M. J.C. RENIER

Assesseur :

M. H. GERMAIN

I - PROFESSEURS

a) Professeurs Titulaires

MM. COTTIN	Chimie Générale
DELAITRE	Clinique Médicale Infantile
DESJOBERT	Pharmacie Chimique et Toxicologie
FRESSINAUD	Clinique Médicale B
GERMAIN	Botanique et Cryptogamie
GOYER	Clinique Chirurgicale B
GUERIN	Biophysique Médicale
GUNTZ	Anatomie
HERISSET	Matière Médicale
HERMANN	Clinique Ophtalmologique
JOLIVET	Chimie Analytique
LAFARGUE	Pharmacie Galénique
MARTIN	Pathologie Chirurgicale
MENARD	Hygiène et Médecine Sociale
NAULLEAU	Clinique Chirurgicale A
OURY	Clinique Pneumo-Phtisiologique
PERREAU	Clinique Médicale A
RENIER	Clinique Rhumatologique
ROUCHY	Clinique Obstétricale et Gynécologique
SIMARD	Anatomie Pathologique

II - PROFESSEURS SANS CHAIRE

M.M. HOCQUET	Parasitologie (M.C.A.)
PARSY	O.R.L.
PERTUS	Urologie
ROGNON	Chirurgie générale

III - A G R E G E S

M.M. GODLEWSKI	Neurologie et Psychiatrie
TESTARD	Pédiatrie
THUAU	Pathologie Médicale

IV - MAITRES DE CONFERENCES AGREGES

M.M. AUGEREAU	Pharmacodynamie
BAILLY	Physique
Mme CAVELLAT	Anesthésiologie
M.M. CARON	Electroradiologie
COULLAUD	Physiologie
FRESNEAU	Médecine Générale et Thérapeutique
HY	Dermatologie
JOUBAUD	Médecine Générale et Expérimentale
PILLET	Anatomie
PILLOT	Bactériologie
PLANE	Chirurgie Générale
Mlle PRELOT	Zoologie
M. TADEI	Thérapeutique
Mlle QUERO	Microbiologie

Secrétaire de la Faculté M. R. MAILLEUX

Conservateur de la Bibliothèque de l'Université Mme GALKOWSKI

A notre Président de Thèse
Monsieur le Professeur DELAITRE
Professeur de Clinique Médicale Infantile
Médecin des Hôpitaux
Chevalier de la Légion d'Honneur,

qui nous a fait le très grand
honneur d'accepter la
présidence de cette thèse

Hommages respectueux.

A mes Juges

Monsieur le Professeur MENARD

Professeur d'Hygiène et Médecine Sociale

Médecin des Hôpitaux

Monsieur le Professeur PERREAU

Professeur de la Clinique Médicale A

Médecin des Hôpitaux

Chevalier de la Légion d'Honneur

Monsieur le Professeur TESTARD

Professeur Agrégé de Pédiatrie

En hommage de respectueuse reconnaissance.

A Messieurs le Docteur COLIN

le Docteur FOSSEY

qui ont bien voulu nous aider
à rédiger ce travail

Témoignage de ma profonde
gratitude.

A Monsieur le Docteur RICHARD

Médecin Chef du Service de Médecine

Hôpital de Mayenne

Témoignage de ma profonde
reconnaissance.

A mes Parents

A ma Femme

Par délibération en date du 28 Janvier 1966
la Faculté a arrêté que les opinions émises dans les
dissertations qui lui seront présentées doivent être
considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle
n'entend leur donner aucune approbation, ni improbation.

--oOo--

LES INSUFFISANCES MEDULLAIRES AIGUES

A PROPOS D'UNE OBSERVATION

CHEZ UNE COMITIALE TRAITEE PAR

SEDANTOINAL[®] et MYSOLINE[®].

P L A N

- 1 - INTRODUCTION.
- 3 - MEDICAMENTS EN CAUSE
 - Groupe des HYDANTOINES
 - Groupe des PYRIMIDINES.
- 5 - OBSERVATION
 - Clinique
 - Hématologique.
- 13 - DIAGNOSTIC.
- 19 - DISCUSSION SUR LES INSUFFISANCES MEDULLAIRES AIGUES
 - Facteurs Etiologiques.
 - Etude Clinique.
 - Evolution.
 - Pronostic.
 - Traitement.
 - Prophylaxie.
 - Pathogénie.
- 38 - PROBLEMES POSES PAR LA PRESENCE D'ELEMENTS PARA-MEGALOBLASTIQUES
 - ORIGINE ET ROLE DE LA MESANTOINE DANS LES ANEMIES MEGALOBLASTIQUES
 - Incidence.
 - Facteurs Etiologiques.
 - Clinique.
 - Traitement.
 - Pathogénie.
- 44 - CONCLUSIONS.

INTRODUCTION

Parmi les maladies liées à la thérapeutique, celles qui provoquent des troubles hématologiques sont de plus en plus à l'ordre du jour.

Il est désormais classique de considérer :

1 - LES CYTOPENIES PERIPHERIQUES.

celles-ci se traduisent par une atteinte d'une seule lignée des éléments périphériques, ou une destruction cellulaire dans le sang circulant.

2 - LES CYTOPENIES par ATTEINTE MEDULLAIRE.

De beaucoup les plus fréquentes et les plus graves.

Nous limiterons le sujet à cette dernière partie :

L'APLASIE MEDULLAIRE, ou mieux : L'INSUFFISANCE MEDULLAIRE AIGUË.

Compte tenu de la fréquence de la prescription, et des accidents on peut distinguer un certain nombre de groupements toxiques, causes de ces insuffisances médullaires aiguës.

Par ordre décroissant, et selon la fréquence des accidents les groupes suivants peuvent être dénombrés :

- Analgésiques - Hypnotiques - Anti-inflammatoires - Sulfamides - Antibiotiques fongiques - Anti-histaminiques - Anti-thyroïdiens et Anti-épileptiques.

Ces derniers sont prescrits de façon prolongée et fréquente; le risque de toxicité en est dès lors augmenté, d'où l'importance de connaître les risques encourus par ces médicaments.

Notre but est de relater l'observation d'une malade traitée par deux anti-épileptiques :

- l'un du groupe des HYDANTOINES :

1a MEPHENYTOINE.

- l'autre du groupe des PYRIMIDINES :

1a PRIMACLONE.

.../...

Ces médicaments ayant provoqué une Insuffisance Médullaire Aigue, nous essaierons d'en tirer les conséquences, sans pour cela bannir de la thérapeutique ces deux produits dont l'efficacité n'est plus à démontrer.

LES MEDICAMENTS EN CAUSE

Il s'agit :

1 - Des HYDANTOINES.

Elles agissent sur les crises motrices, qu'elles soient généralisées ou focalisées - De plus, elles n'ont pas l'effet de somnolence et d'engourdissement intellectuel des barbituriques, mais elles ont une action stimulante.

Elles sont peu efficaces sur le petit mal, qu'elles peuvent même aggraver.

Dans ce groupe, le médicament utilisé dans notre observation a été :

La MEPHENYTOINE. (SEDANTOINAL[®]).

Ethyl. 5 méthyl. 3 phényl. 5 dioxo. 2-4 imidazol.

Sa posologie ne doit pas dépasser : 10 mg par kilo et par jour, soit :

- 6 comprimés à 0,10 gr par jour chez l'adulte.

- De 0,05 gr à 0,20 gr avant l'âge de 5 ans.

- De 0,10 gr à 0,40 gr après l'âge de 5 ans.

Elle est surtout utilisée dans le traitement du grand mal et les crises psycho-motrices où elle est très efficace.

- On l'associe fréquemment au Phénobarbital.

2 - Des PYRIMIDINES.

Dans ce groupe, le médicament utilisé a été :

La PRIMACLONE. (MYSOLINE[®]).

Ethyl 5. Dioxo 4. 6 Phényl. 5 Hexahydropyrimidine.

Sa posologie doit être progressivement croissante, jusqu'à la dose efficace.

.../...

La posologie maximale est de : 25 mg par kilo et par jour,
soit : 1,50 gr chez l'adulte, soit 6 comprimés à 0,25 gr.

0,75 gr avant l'âge de 5 ans.

0,25 gr avant l'âge de 2 ans.

Elle agit avec prédilection sur le grand mal et les épilepsies
psycho-motrices. Par contre, elle est inefficace dans le petit
mal.

On notera qu'elle peut améliorer les troubles caractériels des
épileptiques.

O B S E R V A T I O N

I - OBSERVATION CLINIQUE.

Claudine F..., 12 ans, a présenté à l'âge de trois semaines, des manifestations comitiales au cours d'une hyperthermie. On ne note aucun antécédent familial, ni personnel. Famille de dix enfants bien portants. Grossesse et accouchement normaux.

Les crises généralisées surviennent de façon régulière tous les trois à six mois - Le développement psycho-moteur de l'enfant est normal. Elle est traitée par du Gardénal, sans qu'aucun examen complémentaire n'ait été fait.

1960 :

A l'âge de 6 ans, les crises deviennent de plus en plus fréquentes, ce qui nécessite une légère augmentation des doses de Gardénal : à 5 ctg par jour.

1966 :

On note une nouvelle recrudescence des crises. Un E. E. G. est pratiqué, et le traitement est modifié :

ALEPSAL[®] à 0,05 gr. à la dose de 2 comprimés par jour.

MYSOLINE[®] à la dose de 1 comprimé par jour.

SEDANTOINAL[®] à la dose de 2 comprimés par jour.

Après trois semaines de traitement, le médecin traitant note une pâleur accentuée.

.../...

Le 16 novembre 1966 :

La numération-formule pratiquée ne montre pas d'anomalie sinon une éosinophilie à 13 %.

G. R. : 4 150 000

G. B. : 7 600 51 % de polynucléaires-neutrophiles.

Malgré tout la méphénytoïne est arrêtée.

Le 30 novembre 1966 :

Une numération-formule donne les résultats suivants :

G. R. : 3 550 000

G. B. : 6 800 44 % de polynucléaires-neutrophiles.

Donc une baisse des G. R. avec diminution des poly-neutrophiles.

En février 1967 :

Devant la répétition des crises, au cours des premières règles, le traitement est modifié :

Il est ajouté un deuxième comprimé de Primaclone.

Le 26 avril 1967 :

Une nouvelle numération-formule est pratiquée en raison de la pâleur de l'enfant, de plus en plus intense.

G. R. : 1 590 000

G. B. : 4 800 32 % de polynucléaires-neutrophiles.

Le 27 avril 1967 :

Hospitalisée dans le service de clinique médicale infantile du Professeur DELAITRE, au C. H. R. d'ANGERS, donc quatre mois après

le premier signe d'alarme, ce laps de temps étant très long, l'examen montre une pâleur intense, impressionnante, généralisée aux téguments et aux muqueuses. Il n'existe pas d'hémorragies cutanées, ni d'ecchymoses. Pas de purpura. Aucune adénopathie, ni d'hépatosplénomégalie.

Au fond d'oeil : On note une petite hémorragie rétinienne, avec traces de petites hémorragies anciennes à l'oeil droit ;
une plaque hémorragique juxta-papillaire à l'oeil gauche.

Le 29 avril 1967 :

Un E. E. G. pratiqué montre un tracé altéré, mettant en évidence des signes d'activité paroxystique diffus.

Nous sommes donc en présence d'une fillette de 12 ans 1/2, épileptique depuis l'âge de trois semaines, présentant une anémie importante d'installation progressive. Elle a reçu pour traitement, pendant un mois et demi : Un comprimé de Méphénytoïne, et pendant six mois et demi, en association, du moins au début : Un comprimé de Primacdone, et à l'arrêt de la Méphénytoïne : Deux comprimés.

II - OBSERVATION HEMATOLOGIQUE.

La numération confirme l'impression clinique :

G. R. : 1 310 000

G. B. : 2 800

Plaquettes : 55 000

Quelques hématies polychromatophiles, et à ponctuations basophiles, dont certaines avec des anneaux de CABOT. Trois érythrobasophiles, dont un mégalo-blaste.

MYELOGRAMME :

Le frottis médullaire est très pauvre en éléments proprement médullaires. Les rares éléments de la lignée érythroblastique observés ont un aspect para-mégaloblastique.

III - CONDUITE THERAPEUTIQUE.

- 1 - Suppression immédiate de la Primaclone, remplacée par du Phénobarbital, à la dose de 10 ctg par jour.
 - 2 - Transfusions : 500 cc de sang isogroupe le 1er jour.
200 cc les 2ème, 4ème, 6ème et 8ème jours.
500 cc le 11ème jour
soit au total : 1,800 litre.
 - 3 - Antibiothérapie : Pénicilline : $2 - 10^6$ par jour.
 - 4 - Foldine : 4 comprimés par jour.
 - 5 - Corticothérapie : 3 comprimés par jour, à 5 mg.
- Le traitement a été institué pendant trois semaines.

IV - EVOLUTION.

Clinique :

Le 4. 5. 67 :

La température s'est stabilisée. La pâleur a diminué. L'enfant est beaucoup moins asthénique. Il n'y a pas de signes hémorragiques.

Hématologie :

Les G. R. remontent lentement. Par contre, il y a une chute des plaquettes :

G. R.	: 2 760 000
G. B.	: 3 000
Plaquettes	: 25 000

.../...

- 9 -

On pratique les examens complémentaires suivants :

Ionogramme :

An.	$\left\{ \begin{array}{l} \text{Cl} \\ \text{CO}_2 \text{ total} \\ \text{Protéine} \end{array} \right.$	$\left\{ \begin{array}{l} : 100 \text{ mEq.} \\ : 24,5 \\ : 15,6 \end{array} \right.$	Ca	$\left\{ \begin{array}{l} \text{Na} \\ \text{K} \end{array} \right.$	$\left\{ \begin{array}{l} : 141 \\ : 4,3 \end{array} \right.$
	Total	: 140,1		Total	: 145,3

Electrophorèse :

Alb.	: 52 %	
α_1	: 6 %	
α_2	: 9 %	Rapport Sérum/Globuline : 1,08.
β	: 10 %	
γ	: 23 %	

Protides Totaux : 81 gr par litre.

Une radiographie du crâne, pratiquée, ne montre aucun aspect pathologique.

Le 18. 5. 67 :

L'état général est bon, la numération-formule est satisfaisante, la moelle est sensiblement normale. La sortie de l'enfant est décidée avec pour traitement :

- Cortancyl : 3 comprimés à 5 mg par jour.
- Gluconate de K. : 2 cuillerées à café par jour : soit 0,50 gr.
- Foldine : 4 comprimés à 5 mg. par jour.
- Gardénal 5 ctg. : 1 comprimé le matin et le soir.
- Extencilline : 1 200 000 u. par semaine.

Nous pouvons suivre sur le tableau suivant l'évolution hématologique de cette insuffisance médullaire aigue :

.../...

HE.	G.R.	G.B.	Plaquet.	Reticulo	Myelo	Meta	Polynutro	Eosino	Baso	Lympho	Mon	Cell.	such.
28 4 67 26	1 310 000	2 800	55 000	0,22 %	0,5	1	40	5	0,5	50	2		1
29 4 67 36	1 910 000	3 400	55 000		1		40	6		52			1
2 5 67 37	1 850 000	2 000	22 000		2		50			43	3		
4 5 67 54	2 760 000	3 000	25 000				68	5	1	24	2		
6 5 67 54	2 750 000	2 000	40 000			0,5	37	8	0,5	51	3		
8 5 67 52	2 530 000	3 800	30 000				29	2,5	0,5	63	5		
10 5 67 67	3 480 000	6 800	130 000		1		46,5	9		33	10,5		
12 5 67 74	3 600 000	6 600	190 000		6,5		49	3		39	8,5		
15 5 67 72	3 350 000	6 800					53,5	6	1	27,5	13		
18 5 67 79	3 620 000	6 600	490 000				68	3		15	14		
20 6 67 98	4 500 000	11 000	210 000				78,5	2,5	0,5	13,5	5		
18 12 67 89	4 410 000	6 200	320 000				50	8,5		35	6,5		
21 6 68 85	3 800 000	5 000	230 000	0,13			56	11	0,5	27	5,5		
22 9 68 82	3 500 000	4 000	230 000				32,5	3,5	0,5	52	5		

Myélogramme :

Le 28. 04. 67 :

Frottis médullaire très pauvre en éléments proprement médullaires.
Les rares éléments de la lignée érythroblastique observés ont un aspect para-mégaloblastique.

	13.05.67	:	20.06.67	:	18.12.67
Cellules Souches	: 1,25	:	3,25	:	3
Promyélocytes	: 1,25	:	0,75	:	1
Myélocytes Neutro.	: 19,25	:	21	:	18,5
Myélocytes Eosino.	: 3	:	2,5	:	4
Métamyélocytes	: 14,5	:	10,75	:	11,75
Polynéutro.	: 25	:	26,5	:	22,5
Polyéosino.	: 2,5	:	2,5	:	5,5
Lymphocytes	: 14	:	14,5	:	12,5
Monocytes	: 1	:	0,25	:	1
Plasmocytes	: 0,25	:	0,25	:	1
Paraérythroblastos	: 0,5	:	0,25	:	1,25
Erythroblastos baso	: 0,75	:	2,75	:	1,55
Erythroblastos acido	: 11	:	10	:	10,25
" Polychro.	: 5,75	:	4,5	:	6
Rapport $\frac{\text{Granulocytes}}{\text{Erythroblaste}}$	: 3,7	:	3,8	:	3,67
Moelle sensiblement normale					

Le 20.6.67 :

L'enfant effectue un deuxième séjour dans le service afin d'effectuer un contrôle hématologique et médullaire. (Voir le tableau récapitulatif). Elle suit le traitement :

- Gardénal : 1 comprimé à 5 ctg le soir.
- Orténal : 1/2 comprimé matin et soir.

Le corticothérapie est arrêtée.

Le 15.11.67 :

Revue en consultation, le même traitement antiépileptique est poursuivi - On arrête la Foldine.

Le 18.12.67 :

Troisième séjour dans le service. Un contrôle E. E. G. montre la persistance d'anomalies paroxystiques. Le tracé est peu modifié par rapport au précédent.

Le 11.6.68 :

Quatrième séjour dans le service.

On note une fatigue anormale au moment des règles qui sont abondantes et de durée normale. On signalera deux crises d'épilepsie au moment de ses règles.

D I A G N O S T I C

Nous sommes donc en présence d'une moelle désertique, avec un aspect un peu particulier du fait de la présence d'éléments paramégaloblastiques, dont nous discuterons ensuite l'origine possible.

En fait, le myélogramme par ponction sternale n'apporte pas toujours les éléments indispensables au diagnostic comme ce fut le cas pour notre malade. Il y a, en effet, une dilution sanguine qui fausse souvent les résultats. Seul, l'examen histologique par Biopsie, ou Trépano-ponction, peut affirmer le diagnostic d'insuffisance médullaire aiguë.

R. WAITZ, S. MAYER et G. MAYER. (58), dans leur récente étude anatomo-clinique des insuffisances médullaires, décrivent ainsi la moelle désertique :

"Les lignées granulocytaires, érythrocytaires et mégacaryocytaires ont disparu. (Aplasie myéloïde). Cette aplasie myéloïde peut être totale, et les rares cellules que l'on rencontre, isolées ou groupées, s'identifient comme des lymphocytes, des plasmocytes, ou des cellules réticulaires. Souvent il persiste quelques éléments myéloïdes, surtout sous forme d'îlots, quelquefois paucicellulaires, d'autres fois plus abondants. C'est de ces survivances que part la régénération lorsqu'elle se produit".

Mais, malgré l'absence de biopsie, très rarement pratiquée et inutile dans notre cas, on peut affirmer être en présence d'une insuffisance médullaire aiguë devant :

Trois signes positifs :

- 1 - Aplasie des éléments de la lignée rouge responsable de l'anémie, et se traduisant cliniquement par la pâleur.

.../...

- 2 - Aplasie des éléments de la lignée granuleuse responsable de la granulopénie, pouvant se traduire cliniquement par des infections ou des nécroses.
- 3 - Aplasie de la lignée plaquettaire, responsable de la thrombopénie, se traduisant chez notre malade par des hémorragies rétinienne.

Trois signes négatifs :

- 1 - Absence de splénomégalie.
- 2 - Absence d' hépatomégalie.
- 3 - Absence d' adénopathie.

D I A G N O S T I C E T I O L O G I Q U E

Il est nécessaire, avant de parler d'insuffisance médullaire aiguë d'origine toxique, d'évoquer les éventualités suivantes :

I - Les LEUCOSES :

- AIGUES : Cause fréquente d'insuffisance médullaire. Les signes cliniques peuvent manquer. Elle s'affirme alors par l'envahissement de la moelle par les leucoblastes. En fait, la relation entre insuffisance médullaire et leucose aiguë est très ardue. Une leucose sans leucoblastose médullaire, peut se présenter comme une aplasie médullaire, sans cause apparente. De même une aplasie peut comporter une légère leucoblastose médullaire sans pour autant évoluer comme une leucose. Ce n'est pas le cas dans notre observation.
- LYMPHOIDES CHRONIQUES : Au cours des insuffisances médullaires, la pauvreté des lignées myéloïdes entraîne une lymphocytose relative, qui pourrait faire penser à une leucose lymphoïde à forme médullaire pure.
R. WAITZ., S. MAYER., G. MAYER., ROUSSELOT (57) ont attiré l'attention sur les insuffisances médullaires avec réaction lymphoïde intense masquant l'aplasie. Mais, dans leur cas, à l'étude histologique de la moelle par biopsie, on note une fibrose médullaire qui n'existe jamais dans les leucoses.

II - Les MYELOMES, qui présentent une réaction plasmocytaire intense.

.../...

III - Les METASTASES OSTEO-MEDULLAIRES CANCEREUSES, qui entraînent une insuffisance médullaire, par envahissement de la moelle. On note alors une augmentation des phosphatases alcalines et la présence de cellules néoplasiques au myélogramme.

IV - Nous pouvons éliminer de même :

- les insuffisances médullaires secondaires à une tuberculose aiguë.

Le diagnostic est affirmé par la présence de lésions particulières, à la biopsie osseuse, ou à la ponction biopsie hépatique. On note la présence de B. K. par culture du produit de ponction médullaire ou hépatique.

- les insuffisances médullaires survenant au cours de certains syndromes hémolytiques (Maladie de Marchiafava-Micheli), et au cours de tumeurs thyroïdiques.

V - Parmi les Insuffisances Médullaires CONSTITUTIONNELLES nous éliminerons :

1 - La maladie de FANCONI ou PANCYTOPENIE CONGENITALE FAMILIALE.

Les signes cliniques apparaissent entre 5 et 10 ans, parfois plus précocement ou au contraire plus tardivement. On peut éliminer ce diagnostic devant l'absence des multiples malformations observées dans cette maladie. P. BOIVIN (16) décrit, comme suit, par ordre de fréquence les malformations :

- a) Pigmentation cutanée.
- b) Hypotrophie staturale harmonieuse et manifestations endocriniennes (génitales le plus souvent).
- c) Malformations osseuses : hypo ou aplasie du pouce.
- d) Malformations rénales.
- e) Anomalies neurologiques.

2 - La maladie d'ESTREN et DAMESHEK.

C'est une insuffisance médullaire chronique, familiale, sans pigmentation, ni anomalie congénitale. Elle représenterait en somme chez l'enfant l'insuffisance médullaire lente cryptogénétique beaucoup plus fréquente chez l'adulte. (J. DEBRAY. (23)).

VI - Les INSUFFISANCES MEDULLAIRES IDIOPATHIQUES.

Elles ne sont qu'un diagnostic d'élimination, mais cependant importantes car elles sont mortelles, alors que les insuffisances médullaires toxiques peuvent guérir.

J. BERNARD et COLL (13) tentent de dégager du cadre des aplasies médullaires idiopathiques une forme particulière : "L'Aplasie Médullaire Idiopathique Aiguë des Jeunes Sujets". Elle est définie par :

- Son apparition chez des sujets jeunes -environ 12 ans- toujours en dessous de 30 ans-.
- La gravité des lésions médullaires.
- L'évolution rapidement mortelle : de trois semaines à onze mois ; en moyenne, 6,3 mois pour les trente observations de J. BERNARD (13).
- Enfin, l'absence de toute cause décelable.

Cliniquement, l'affection se caractérise par sa gravité et sa brutalité.

Il existe un tableau d'anémie grave - des hémorragies diffuses - des lésions cutanées - parfois une septicémie.

On distingue en fait deux formes :

- Les formes à début foudroyant, évoluant vers la mort en moins de cinq semaines (10 cas sur 30) J. BERNARD (13).

- Les formes à début progressif, et notre observation aurait pu simuler un cas de ce genre. Elles évoluent vers la mort, en quelques mois : dix mois au maximum (20 cas sur 30).

Ce diagnostic a été éliminé devant l'évolution favorable et devant la possibilité de suspecter une cause valable.

D I S C U S S I O N

En effet, l'interrogatoire faisait état d'un fait essentiel : la malade avait reçu pour traitement de la Méphénytoïne et de la Primaclone. Nous devons donc envisager la possibilité d'une Insuffisance Médullaire Aiguë d'origine toxique.

Ces deux produits sont très toxiques pour la moelle, en particulier les Hydantoïnes, et dans ce groupe la méphénytoïne.

Celle-ci fut introduite par LOSCALZO en 1945 (38) dans le traitement des convulsions. L'année suivante, en 1946 : HARRISSON et COLL (27) rapportent un cas d'Insuffisance Médullaire Aiguë, dont l'issue est fatale, chez un malade traité par Méphénytoïne et Tridione.

En 1948 : AIRD (3) cite également une observation dont l'issue est fatale.

En 1950 : ABBOTT et SCHWAB (2) citent sur onze cas d'Insuffisance Médullaire : six issues fatales chez des malades traités par la Méphénytoïne.

En 1951 : LENNOX (36) mentionne six cas mortels dus à cette thérapeutique.

En 1962 : ROBINS (50), note que sur 48 cas d'Insuffisance Médullaire, la Méphénytoïne est en cause 32 fois.

En France, les premières observations semblent remonter à 1951.

MONGES (45) publie un cas d'Insuffisance Médullaire d'allure gravissime, mais suivi de guérison, au cours d'un traitement prolongé par Epidione et Méphénytoïne.

En 1952 : deux cas mortels sont publiés par BENHAMOU et ALBOU (9).

En fait, il est difficile de donner un chiffre valable de cas d'Insuffisance Médullaire due à la Méphénytoïne, plusieurs auteurs citant parfois la survenue de cette manifestation, sans donner de détails. Le nombre se situe certainement entre 50 et 100 (TRIDON et WEBER (56)).

.../...

FACTEURS ETIOLOGIQUES.

- On notera que ni le sexe, ni l'âge, n'ont une grosse importance. Cependant, il existe une fréquence relativement élevée chez le sujet jeune. Les âges extrêmes vont de 4 ans (HASSELBECK et THOMAS (28)) à 68 ans (MEIER (42)).
 - Les doses ne semblent pas non plus être un facteur déterminant et déclenchant. La malade dont l'observation est relatée par SMITH (54) a reçu 90 ctg de Méphénytoïne, donc une dose très forte, pendant deux mois, avant les premiers signes d'Insuffisance Médullaire.
 - La durée du traitement a-t-elle de l'importance ? D'après NIELSEN (44) les premiers signes peuvent apparaître 12 jours après le traitement. Dans notre observation nous relevons la durée de 1 mois sous Méphénytoïne, thérapeutique qui a été arrêtée en raison de la pâleur sans qu'il y ait cependant de signes d'Insuffisance Médullaire. La formule sanguine était sub-normale. Il semble d'ailleurs que le mécanisme de l'Insuffisance Médullaire était déjà déclenché. (Nous verrons ensuite le rôle possible que l'on peut attribuer à la Primaclone).
- WILLIAMS (61) en 1960 publie le cas d'un homme de 33 ans souffrant depuis 20 ans d'épilepsie. Il avait reçu pendant les six dernières années 0,4 mg de Méphénytoïne par jour, donc un laps de temps très long.
- Deux semaines après son admission en clinique, le malade se plaint d'asthénie, était pâle, dyspnéique et présentait une tendance marquée aux ecchymoses.
- F. S. : H. B. : 5,2 g %. Plaquettes : 32 000. Leuco. 4 350. Hématies 2 000 000. Moelle osseuse : pauvreté en éléments figuratifs. Augmentation du nombre des corpuscules graisseux. Absence de mégacaryocytes.
- Deux semaines après transfusions, plus de troubles. La formule sanguine redevient peu à peu normale.

Donc, de 12 jours à 6 ans, on constate que la durée du traitement a peu d'importance. Mais, en fait, en dehors de ces cas extrêmes, ABBOTT et SCHWAB (2) estiment que la période critique se situe durant les premières semaines du traitement et entre le 4ème et 15ème mois.

ETUDE CLINIQUE.

En dehors de la pâleur, notre observation ne correspond pas exactement au tableau clinique que nous avons rencontré au cours de nos lectures.

D'après B. OSSIPOUKI (48) le polymorphisme des syndromes hémorragiques dépend :

- 1 - De l'intensité plus ou moins importante de l'atteinte cellulaire, allant de l'hypoplasie discrète à l'insuffisance médullaire totale.
- 2 - Il découle également de la localisation, ou de l'extension de l'agression toxique, qui touche une seule lignée cellulaire ou s'étend à toute la moelle.

Cliniquement, le tableau suivant est réalisé :

I - Cliniquement :

- Du fait de l'Aplasie de la Lignée Rouge :

Pâleur d'intensité variable, sans subictère, associée parfois à des troubles fonctionnels, en cas de grande anémie tels que : asthénie parfois intense et croissante - dyspnée d'effort - parfois crises d'angor.

- Du fait de l'Aplasie Granulocytaire :

Tableau infectieux intéressant le rhinopharynx, la peau, sans suppuration, ni adénite. Nécrose des muqueuses bucco-pharyngées, vulvaires, vaginales, péri-anales... Nécrose cutanée.

L'hypogranulocytose modérée de notre cas (1 000 polynucléaires par mm³) explique sans doute l'absence de signes infectieux.

.../...

- Du fait de l'Aplasie de la Lignée Mégacaryocytaires :
Syndrome hémorragique cutané (Purpura-Hématome), des muqueuses viscérales. Notre malade n'a présenté que des hémorragies rétinienne.
- On ne note jamais d'hépto-splénomégalie, ni d'adénopathie.

II - Signes Hématologiques :

Dans le sang on note :

- 1 - Une anémie, le plus souvent sévère : inférieure à $2 \cdot 10^6$ par mm^3 - normochrome, normocytaire avec réticulose diminuée.
- 2 - Une leucopénie, souvent inférieure à 1 500 mm^3 . Le pourcentage de polynucléaires peut tomber à zéro - le plus souvent de 10 à 20 %. On a donc une inversion de la formule sanguine.
On doit signaler : l'éosinophilie pré-aplasique, que l'on retrouve dans notre observation. On insistait, il y a quelques années, sur la valeur d'une éosinophilie de 5 à 10 %, modérée, mais tenace. On la considérait comme signe d'alarme. En fait, elle est peu spécifique et le plus souvent difficilement interprétable à l'état pur. Mais il est certain qu'elle accompagne fréquemment les signes d'insuffisance médullaire.
- 3 - Une thrombopénie, souvent inférieure à 50 000 / mm^3 . Elle atteignait ici 20 000.
Au thromboélastogramme on a alors un allongement de r et une augmentation de r/k.

Dans la moelle :

La ponction sternale montre un aspect désertique. Au cas où la moelle est normale, ou riche sur le plan morphologique, elle peut être insuffisante sur le plan fonctionnel. Dans ce cas, on pratique, comme nous l'avons vu, une biopsie médullaire, qui donne un diagnostic certain.

E V O L U T I O N

D'après J. BERNARD (11) : l'avenir des malades ayant une insuffisance Médullaire Aiguë est très sombre, mais pas toujours conforme à celui que les descriptions traditionnelles permettaient d'attendre. En ce sens que, si dans un certain nombre de cas, on observe une mort rapide, si, dans d'autres cas, survient plus rarement une guérison rapide, assez souvent, l'évolution est littéralement étirée par la thérapeutique. Elle donne alors le tableau de maladie subaiguë, presque chronique, pendant 2 - 3 - 4 mois. On peut aboutir soit à la mort, soit à la guérison complète, le plus souvent à une sorte de guérison avec séquelles.

Donc évolution selon trois modes :

- Guérison rapide.
- Aggravation rapide et mort par hémorragie ou nécroses multiples.
- Evolution prolongée du fait du traitement.

ROBINS (50) citant onze cas d'évolution favorable, note que la récupération survient en 2 à 15 mois, avec une moyenne de cinq mois. Dans notre observation, la durée de un mois répond donc à une évolution très favorable, et nous pouvons même parler de guérison rapide. En fait, on admet que l'amélioration se produit en un à deux mois, mais que la récupération complète n'est pas obtenue avant trois à quinze mois.

ROBINS (50) a calculé, sur un groupe de six malades, l'intervalle de temps qui s'écoule entre le premier jour d'amélioration, et le retour à une numération-formule normale. Il trouve les chiffres suivants :

Globules Rouges	:	de 10 jours à 1 mois.
Leucocytes	:	de 1 mois à 5 mois.
Plaquettes	:	de 1 mois à 7 mois.

Au point de vue hématologique, nous trouvons pour notre malade :

Globules Rouges	:	15 jours.
Leucocytes	:	15 jours.
Plaquettes	:	1 mois.

.../...

P R O N O S T I C

En fait, le pronostic des Insuffisances Médullaires, est très grave. D'après J. BERNARD (11) de l'ordre de 70 à 80 % de décès. On notera que s'il y a guérison, une moelle, déjà touchée, est toujours plus fragile aussi bien vis-à-vis du même toxique, que pour un autre médicament, d'où une surveillance accrue du malade, même sous un autre traitement réputé atoxique.

Un autre problème doit être évoqué : Il s'agit de la transformation possible d'une insuffisance médullaire aiguë en leucose aiguë.

G. MARCHAL. G. DUHAMEL et G. BILSKI-PASQUIER (39) concluent à ce propos :

La réalité de cette transformation peut être soupçonnée sur un ensemble d'arguments étiologiques, cliniques, et anatomiques. La notion d'une intoxication de la moelle osseuse, l'évolution en deux temps, séparée par une période de rémission, la pauvreté leucoblastique de la moelle osseuse au début de la période leucosique, sont en faveur de cette filiation.

Néanmoins, en l'absence d'une définition anatomique ou physiopathologique précise de la leucémie, la transformation d'une Insuffisance Médullaire en leucose, peut être encore associée avec certitude.

T R A I T E M E N T

Autrefois, le traitement se bornait à supprimer le toxique, et à prescrire des nucléotides de pentose, et quelques complexes vitaminiques.

En fait, à l'heure actuelle, on ne peut parler que de perspectives nouvelles et d'un traitement symptomatique.

Traitement Symptomatique :

Contre l'anémie : On utilise du sang ou des culots globulaires, en transfusions iso-groupes, pour essayer d'obtenir et de maintenir un taux d'hématies aux environs de $3,5 \text{ à } 4 \times 10^6 / \text{mm}^3$.

Contre la thrombopénie : On y associe du sang frais, sur matériel siliconé.

Contre la neutropénie : ou mieux, contre les infections, on dispose :
1 - d'Antibiotiques à large spectre :

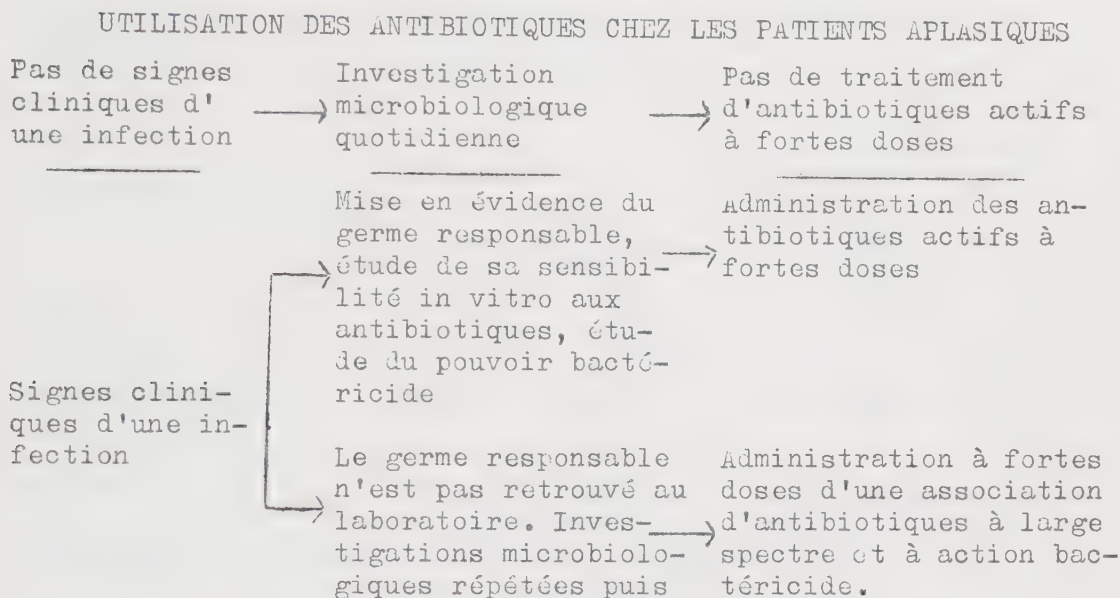
Parmi les plus récents, et les plus efficaces, nous pouvons citer :

l'Oxacilline, la Colistine, la Staphylomycine, la Céphalosporine.

On utilisera cette antibiothérapie, une fois effectué l'isolement du germe responsable de l'infection et une fois qu'un antibiogramme aura été pratiqué. Les germes les plus souvent rencontrés chez un malade atteint d'Insuffisance Médullaire Aiguë sont : le Staphylocoque - certaines entérobactéries - plus rarement quelques salmonelles : CAILLE et COLL (19) - certaines listéria. Les indications de l'antibiothérapie sont difficiles à poser.

.../...

L. SCHWARZENBERG et coll. (52) en donnent le schéma suivant :



In vivo, les résultats escomptés ne sont pas toujours atteints chez ces malades aplasiques.

Les infections mycosiques, fréquentes, relèvent de la mycostatine^(r) per os. Elle n'a que peu d'efficacité, mais on l'utilise surtout dans un but préventif. L'emploi de l'amphotéricine B, efficace surtout sur les candidoses, est très limité du fait de sa toxicité surtout chez de tels sujets.

Si le traitement antibiotique n'est pas satisfaisant, il peut être rendu plus actif en utilisant :

- des γ globulines.
- des transfusions de leucocytes.

2 - Les gamma-globulines :

D'après SCHWARZENBERG et coll. (52), l'emploi des gamma-globulines doit être constant chez les malades leucopéniques. Nous avons deux sortes de gamma-globulines selon leur origine : Placentaire ou Plasmatique. Ces dernières sont plus pures, plus actives et engendrent moins de choc.

UTILISATION DES Y. GLOBULINES CHEZ LES PATIENTS APLASIQUES

Indications	Administration	Rythme
	Dose totale	
Hypo Y. Globulinémie	1/2 ml / kg adulte	A répéter toutes les trois semaines.
	1 ml / kg enfant	
Infections bactériennes et fungiques	1/2 ml / kg adulte	A répéter toutes les trois semaines.
	1 ml / kg enfant	
Hépatite infectieuse post-transfusionnelle	10 ml systématiquement chez les sujets ayant reçu au - 5 fl. de sang.	10 ml un mois plus tard.
Malade traité par irradiations et greffe de moelle.	1/2 ml / kg adulte	A répéter toutes les trois semaines.
	1 ml / kg enfant	

3 - Transfusions de leucocytes :

Si on sait pallier au déficit des globules rouges par des transfusions de culots globulaires, à la thrombopénie par des transfusions de plaquettes (FREIREICH et Coll. (24) - SCHWARZENBERG (52)), la transfusion des globules blancs pour lutter contre la leucopénie est plus délicate - Les difficultés techniques sont en effet importantes. Il faut en effet injecter un nombre suffisant de globules blancs de l'ordre de $5 \cdot 10^{10}$ à $2 \cdot 10^{11}$ cellules nucléées par injection, celles-ci devant parfois se répéter quotidiennement, jusqu'à une dose totale de $5 \cdot 10^{11}$ cellules. Ce nombre important est nécessité du fait qu'après injection veineuse de culot leucocytaire, ces éléments ne restent qu'un temps très court dans le compartiment

circulant. Environ 59 polyneutrophiles sur 60 sont, à un moment quelconque, dans des secteurs extra-circulants (OSGOOD -47-). A l'heure actuelle, ces difficultés sont résolues en utilisant comme donneurs des porteurs de leucémie myéloïde chronique, chacun d'eux pouvant fournir un nombre de leucocytes égal à celui qu'assureraient 50 à 60 donneurs normaux.

Résultats : le groupe de SCHWARZENBERG (52) a pratiqué 33 transfusions chez des patients agranulocytaires, dont les infections n'étaient pas contrôlées par l'antibiothérapie. Ils ont obtenu quinze fois la disparition de l'élévation thermique, avec une négativation des examens bactériologiques, et une restauration de la leucocytose dans 17 cas.

Les transfusions de globules blancs allogéniques sont donc un traitement symptomatique remarquablement efficace, si elles sont utilisées à des doses suffisantes pour être vraiment curatives. Seule complication possible : le syndrome secondaire, qui suit la restauration hématopoïétique. C'est un syndrome caractérisé par la triade :

Elévation thermique - Erythrodermie cutanée - Troubles digestifs. MATHE et coll. (41) ayant constaté, en expérimentation, la singulière sensibilité de cellules immunologiquement compétentes, à la conservation in vitro à 37° c., ce qui n'affecte pas les cellules souches myéloïdes, SCHWARZENBERG (52) utilise cette méthode aux globules blancs, avant leur transfusion. Les résultats sont satisfaisants.

Traitement de l'Insuffisance Médullaire Aiguë elle-même.

- On peut utiliser les vitamines B 12 et B 4.
- Plus intéressant : la Corticothérapie, dont l'action sur l'hématopoïèse est faible et transitoire. En fait, les corticoïdes agiraient comme antiallergiques et antihémolytiques (en cas d'anticorps circulants) enfin comme protecteurs des cellules blanches et des plaquettes médullaires (OSSIPOVSKI -48-). Les doses sont très variables selon l'import-

tance du syndrome hématologique et selon la tolérance du malade.

En fait, ce chapitre est dominé par le problème des Greffes de Moelle ou mieux : des Transfusions Médullaires, dont la mise au point est relatée par G. MATHE et J. C. AMIEL (41). Bien que l'expérience de ce traitement soit encore réduite, les indications de greffe de moelle dans les insuffisances médullaires, peuvent être ainsi schématisées :

- Dans toutes les variétés d'aplasie, la greffe isologue est justifiée.
- Quant à la greffe de moelle homologe, elle est aléatoire dans les aplasies provoquées par des substances toxiques.

OLMER et coll. (46) a tenté sans succès cette thérapeutique chez une malade atteinte d'Insuffisance Médullaire grave :

G. R. : 950 000 G. B. : 1 120.

La malade étant décédée avant que soit écoulé le délai nécessaire à la prise de la greffe, le résultat en est faussé. Une observation est intéressante à citer : Celle de ROBINS (50) qui, chez une jeune malade présentant une Insuffisance Médullaire consécutive à un traitement, par plusieurs anti-convulsivants, a pu bénéficier d'une greffe sous conditionnement, car elle possédait une soeur jumelle. La greffe a été facile. Un point intéressant à noter est que, après guérison, grâce à la greffe, les auteurs ont employé le zarontin[®] avec succès pour traiter ultérieurement la comitialité de la malade. En conclusion, il semble que l'Insuffisance Médullaire d'origine toxique constitue, à l'heure actuelle, l'indication la plus typique de la greffe de moelle.

Dans le cas de greffe homologue, il reste à résoudre le problème du syndrome secondaire, qui survient de 20 à 100 jours après la greffe. -Syndrome un peu identique à celui qui est secondaire aux transfusions de leucocytes-. On interprète généralement ce syndrome comme la conséquence d'une réaction des cellules immunologiquement compétentes du greffon, contre les antigènes du receveur.

PROPHYLAXIE

Nous l'avons vu, le traitement est délicat et aléatoire, d'où l'importance de la prophylaxie. L'attention doit être attirée, en premier lieu, sur les premiers signes susceptibles d'évoquer une Insuffisance Médullaire Aiguë, et qui nécessitent l'arrêt immédiat de la thérapeutique utilisée.

Ces premiers signes peuvent être :

Fatigue - Pâleur - Tendance aux ecchymoses (WILLIAMS C. M.) (61)
Pétéchies - Rash cutané (SPRING M. - SALTZ B. (55)).

Mais, dans la plupart des cas, le début est asymptomatique. La seule possibilité, donc, de déceler un début d' I. M. sera d'effectuer régulièrement une N. F. complète : Un des signes d'alarme pouvant être, comme nous l'avons vu, une éosinophilie, légère mais tenace, - une anémie légère - une leucopénie et surtout une chute des polynutrophyles. KIRBOE E. et KROMANN K. (34) qui ont effectué un contrôle sanguin routinier dans l'administration thérapeutique prolongée de Méphénytoïne, ont trouvé les résultats suivants :

Sur 110 cas d'épilepsie traitée par Mésantoïne, les contrôles hématologiques réguliers montrent :

Groupe I	82 cas	- 75 % n'ayant jamais eu de Granulopénie, c'est-à-dire inférieur à 1 600 granul. / mm ³ .
Groupe II	19 cas	- avec disparition spontanée de la Granulopénie, sans suppression de la Mésantoïne.
Groupe III	7 cas	- avec disparition de la granulopénie après suppression de Mésantoïne. Un seul cas de ce groupe a fait une Insuffisance Médullaire.

.../...

Ces observations montrent que :

- 1 - Une Granulopénie peut être présente, même si le nombre total des leucocytes dépasse 4 000.
- 2 - Une Granulopénie grave n'est pas forcément accompagnée de symptômes.
- 3 - Une Granulopénie modérée peut disparaître spontanément.
- 4 - Une Granulopénie grave peut être précédée d'une G. P. légère pendant quelques semaines.
- 5 - Les cas graves ne se développent donc pas si rapidement comme l'admettent ceux qui estiment superflu un contrôle hématologique régulier.
- 6 - Un contrôle de la F. S. complet et régulier est indispensable :
 - Toutes les deux semaines durant les deux premiers mois.
 - Tous les mois au cours de la première année.
 - Tous les trois mois ensuite.

On admet que, lorsque l'anémie est inférieure à $3 \cdot 10^6$ et la leucopénie inférieure à 3 000, on doit arrêter immédiatement la Mésantoïne⁽¹⁾.

En dehors de ce contrôle, on doit avertir le malade des quelques signes prémonitoires cités ci-dessus, qui doivent l'amener à consulter et à arrêter de lui-même le traitement.

Le Médecin doit, en tenant compte des notions pathogéniques, rechercher, avant d'instituer ce traitement, des antécédents allergiques, rarement trouvés, car ces accidents ne surviennent pas toujours sur un terrain allergique connu.

Enfin, on ne doit prescrire cet antiépileptique que l'on sait toxique, que lorsque l'épilepsie ne répond pas aux médicaments atoxiques, et éviter de prescrire deux antiépileptiques toxiques. Il faut de même les refuser aux sujets présentant des antécédents hématologiques, allergiques ou rénaux, et aux malades dont la surveillance ne peut être assurée dans des conditions satisfaisantes.

Actuellement, dans des services spécialisés, il serait possible de détecter, autrement que par la N. F. systématique, l'effet toxique d'un médicament, sur les lignées sanguines par deux méthodes exposées par N. NAJEAN (11).

- les Américains ont pu montrer l'existence de lésions physiopathologiques de la moelle hématopoïétique par des méthodes isotopiques. Chez tous les sujets qui recevaient du Chloramphénicol, à quelque dose que ce soit, trois à quatre jours après la prescription du médicament, il existe un trouble de l'utilisation du Fer⁵⁵ chez ces sujets.
- GAULTIER (11) cite un test d'hyperleucocytose provoquée, test de mesure du comportement de réserve leucocytaire.

Il est probable que l'amélioration des techniques isotopiques, notamment les marquages aux isotopes radio-actifs des leucocytes, permettra d'obtenir une mesure quantitative de ce compartiment non circulant, qui peut être d'une grande importance dans la physiologie leucocytaire, actuellement mal exploitée. Dans le même ordre d'idée, une autre voie de recherche est celle des troubles génétiques enzymatiques.

P A T H O G E N I E

J. BERNARD et coll. (11) ont rappelé récemment pourquoi la physiopathologie des Insuffisances Médullaires est difficile à saisir :

- En effet :
- 1 - La reproduction expérimentale est généralement difficile, sinon impossible.
 - 2 - La survenue chez l'homme est inopinée, inattendue en règle générale.
 - 3 - Il existe un lien certain entre diverses substances chimiques employées comme médicaments, et les cytopénies. De nombreux médicaments ne produisent jamais de tels accidents, mais d'un autre côté les thérapeutiques dangereuses sont très diverses et appartiennent à des familles chimiques dissemblables.

Actuellement, on arrive à expliquer certaines cytopénies médicamenteuses par la découverte de certaines insuffisances enzymatiques et par un mécanisme immunologique.

1° - DEFICIT ENZYMATIQUE :

M. B. DREYFUS (11) à propos d'hémolyse médicamenteuse par sensibilité anormale, d'origine biochimique érythrocytaire, l'explique par un déficit en G. 6. P. D, enzyme nécessaire à la glycolyse anaérobie, ou cycle des pentoses qu'élabore le T.P.N. qui donne le T.P.N.H. (triphospho-pyridine-nucléotide réduit) dont la présence est nécessaire au Glutathion réducteur qui, à partir du Glutathion oxydé, donne le G. S. H. (Glutathion réduit) qui joue un rôle essentiel dans la protection de l'hémoglobine contre l'oxydation.

La G. 6 P. D. peut être dosée.

2° - MECANISME IMMUNOLOGIQUE :

Nous entrons dans un chapitre nouveau : les hémopathies allergiques qui nécessitent trois facteurs :

.../...

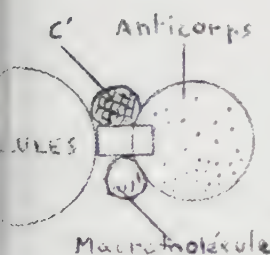
- le médicament.
- les cellules.
- l'anticorps.

Deux écoles s'opposent :

- Celle d'ACKROYD : La drogue se fixe préalablement à la cellule.
L'anticorps se fixe ensuite sur la drogue.
- Celle de SHULMAN : La drogue se fixe préalablement à l'Anticorps et c'est ce complexe A. G. - A. C. qui vient se fixer sur la cellule.

D'après DAUSSET (11) cette deuxième théorie est la plus probable.

On a donc d'abord : un complexe A. G. - A. C. qui se forme et se fixe sur la cellule.



Il y a formation d'un complexe A. C. + Drogue, conjugué ou non à une mono-molécule plasmatique. Ce complexe serait le plus souvent soluble, provoquant un précipité. Il en fixerait peu ou pas le complément.

Puis, ce complexe soluble adhère à la cellule, par l'intermédiaire de la drogue. Intervient alors une forte fixation du C' sur l'ensemble ainsi formé. C'est le complément qui lyse la cellule et la détruit.

DREYFUS (11) pense que les agranulocytoses dues particulièrement aux anti-comitiaux sont de nature allergique.

En fait, d'après J. BERNARD (11) la difficulté tient à ce que les immunologistes ne nous ont pas encore donné une technique permettant d'étudier l'action des A. C. sur les cellules médullaires.

Ces deux théories n'expliquent donc pas encore le mécanisme de l'Insuffisance Médullaire Aiguë, peut-être les recherches surtout enzymatiques nous éclaireront-elles sur ce problème.

Mais J. BERNARD (11) insiste beaucoup sur deux facteurs entrant en jeu dans le mécanisme de l'Insuffisance Médullaire Aiguë.

- 1 - Le produit utilisé plus ou moins toxique.
- 2 - Surtout le Terrain, qui semble prépondérant et qui expliquerait pourquoi certains malades font une Insuffisance Médullaire après absorption de médicaments, et que d'autres, dans la majorité des cas, les tolèrent. S'agit-il d'une prédisposition individuelle, constitutionnelle ou acquise ? Les études actuelles sur les enzymes érythrocytaires, vont être dans l'avenir étendues à d'autres cellules médullaires ce qui nous permettra de disposer de tests enzymatiques concernant les diverses lignées sanguines, pour prévoir la plupart des accidents hématologiques, et d'en connaître le mécanisme.

PROBLEMES POSES PAR LA PRESENCE D'ELEMENTS PARA-MEGALOBLASTIQUES

En nous référant à notre observation, un autre problème, évoqué par la présence d'éléments érythroblastiques, d'aspect mégaloblastique, nous est posé. Au cours des Insuffisances Médullaires Aiguës, on n'a jamais rapporté un tel fait. On peut trouver quelques éléments myéloïdes sous forme d'îlots, et quelques amas lymphoplasmocytaires, une certaine prolifération des cellules réticulaires pouvant prendre un aspect granuleux, acidophile, vacuolaire, mais jamais d'éléments mégaloblastiques.

Origine de ces éléments :

GIORDANO. A. (25) a publié en 1958 l'observation suivante :

Un enfant de 11 ans chez qui seul la Méphénytoïne exerce un effet anti-convulsivant, présente après trois mois de traitement par 0,5 gr. de Mésantoïne⁽⁶⁾, réduite à 0,3 gr. à cause de l'apparition d'un exanthème, une anémie. Trois mois plus tard, la N. F. montre une anémie mégaloblastique nécessitant le remplacement de la Méphénytoïne par le Phénobarbital. Un traitement par la Vitamine B 12 a normalisé l'érythropoïèse. L'auteur se rallie à l'hypothèse pathogénique d'une action compétitive sur le cycle de l'acide folique. Cependant, il n'est pas possible d'exclure que le phénomène morbide puisse être inclus dans l'action myélotoxique des Hydantoïnes, sous forme d'une myelose aplasique partielle.

En fait, il semble peu probable, malgré cette observation, que le rôle de la Mésantoïne soit prépondérant dans l'apparition de ces éléments mégaloblastiques. Par contre la Primaclone qui avait été associée et dont la dose a été doublée après la suppression du Sédantoïnal semble en être la cause.

.../...

En effet, plusieurs observations relatent l'existence d'une anémie Mégaloblastique chez des malades traités par la Primaclone.

En France, quatre observations sont retenues, celles de :

ALBAHARY (4). WERTER . RIFFAT (49) et TRIDON-WEBER (56).

- INCIDENCE :

RYAN et FARSHAW (51) sur trois séries de malades tirent les conclusions suivantes :

1ère série : 102 comitiaux traités par la Primaclone :
Aucun cas d'anémie.

2ème série : 140 comitiaux anémiques :
1 cas est retenu.

3ème série : 56 cas d'anémie Mégaloblastique :
2 cas sont retenus comme étant d'origine
médicamenteuse.

HAWKINS et NEYNELL (30)

1 cas sur 159 comitiaux, traités par la Primaclone avec un sous Phénobarbital.
25 % avaient un certain degré de macrocytose.

ALBAHARY et coll. (5)

Chez 50 comitiaux sous Phénytoïne, la ponction sternale révèle une réaction érythroblastique augmentée, dans 9 cas.
3 cas montrent des Mégalo blastes.

- FACTEURS ETIOLOGIQUES :

La durée du traitement semble avoir une grosse importance.

D'après KLIPSTEIN (35), on peut établir le tableau suivant :

DUREE DU TRAITEMENT :	NOMBRE DE MALADES :	% de MALADES AVEC UNE MACROCYTOSE
0	5	0
à 1 an	6	33 %
1 à 5 ans	18	49 %
5 à 10	13	61 %
à 10	6	63 %

On constate donc que plus le traitement est prolongé, plus le pourcentage de macrocytose est augmenté.

Le Terrain :

D'après WICKES (60) l'âge minimum est de 11 ans.

D'après LINKE et HERBERG (37) le maximum est de 71 ans.

Le Sexe :

ARBOGAST (6) trouve une proportion de 5 femmes pour 2 hommes, donc proportion plus élevée pour le sexe féminin.

- CLINIQUE :

Notre observation ne se présente pas sous l'aspect classique de l'Anémie Mégaloblastique, car le tableau de l'Insuffisance Médullaire domine.

Dans le cas d'anémie mégaloblastique, existe un syndrome anémique caractérisé par : la Pâleur, l'Asthénie importante, l'Apathie, l'Anorexie. En comparant avec l'anémie de Biermer, on ne retrouve que rarement le syndrome oedémateux : ARBOGAST (6) mentionne

mentionne cependant une bouffissure de la face dans son observation. La Glossite de Hunter n'est retrouvée qu'à trois reprises (Mac INTOSCH, HUTCHINSON (31) et TRIDON-WEBER (56).

Il n'y a pas d'achylie gastrique.

Quant au syndrome neuro-anémique, ARBOGAST (6), se fondant sur tous les cas étudiés, conclut que les syndromes neuro-anémiques en règle absents, sont possibles.

En fait, le diagnostic est apporté par la formule sanguine et la ponction médullaire.

Dans le sang : Anémie inférieure à $2 \cdot 10^6$ Hyperchrome, macrocytose avec anisocytose et poikilocytose.

Leucopénie fréquente. Thrombopénie très rare.

Dans la moelle: Elle montre une Mégaloblastose Médullaire.

Mais dans toutes les observations la moelle est hyperplasique d'où l'intérêt de l'observation citée.

- TRAITEMENT :

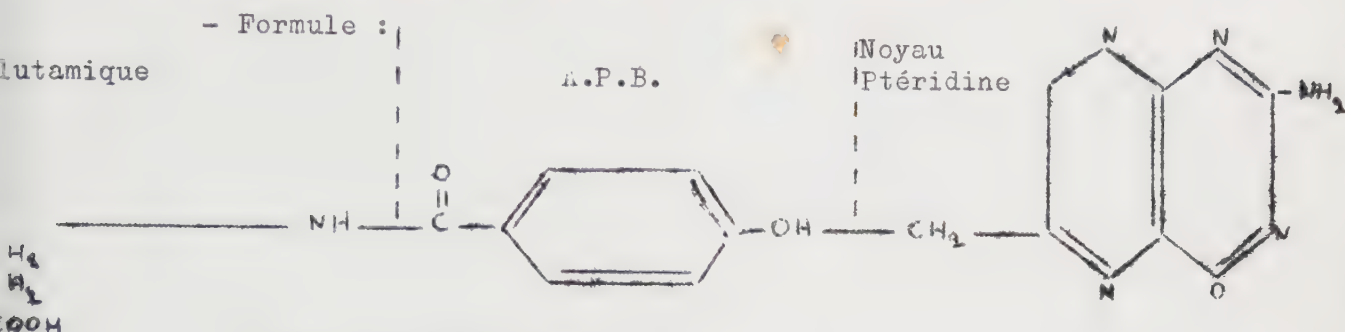
En dehors de l'arrêt du médicament responsable, la vitamine B12 peut être utilisée. Mais ARBOGAST note une inefficacité dans 50 % des cas. Le traitement spécifique est représenté par l'acide folique à une dose moyenne de 20 mg / jour, per os.

- PATHOGENIE :

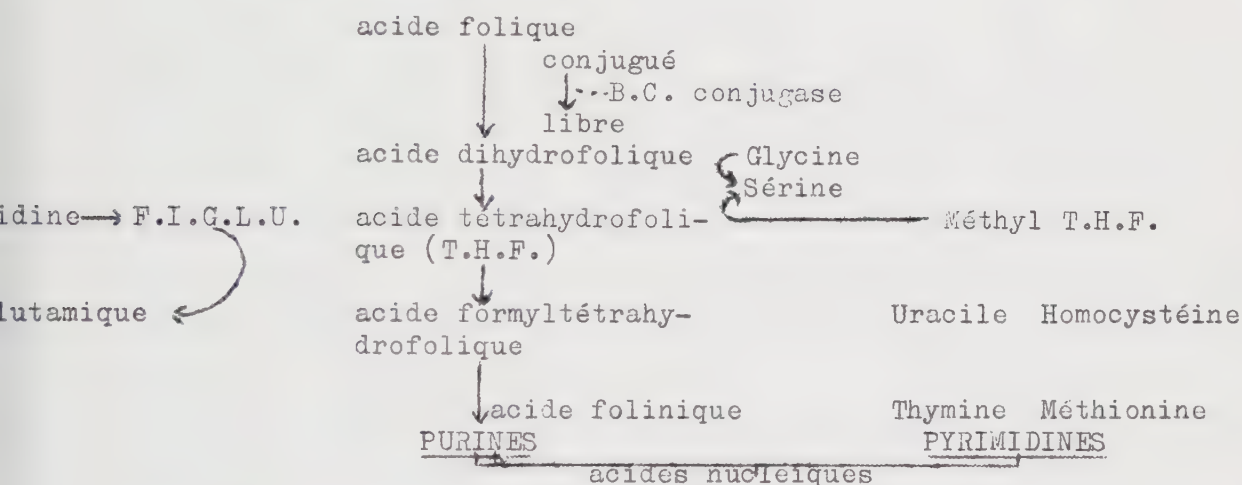
Si, pour expliquer le mécanisme de l'Insuffisance Médullaire Aiguë, nous ne sommes que très peu avancés, par contre, nous avons plusieurs théories séduisantes du mécanisme des Anémies Para-Mégalo-blastiques, post-thérapeutique.

Il s'agit principalement d'une carence en Acide Folique.

- Métabolisme de l'Acide Folique :



- Schéma du Métabolisme :



- Rôle de l'Acide Folique :

Il entre dans la synthèse des bases puriques et pyrimidiques ou des acides nucléiques.

Sa carence certaine, selon son degré d'intensité, provoque des perturbations biochimiques, infra-cliniques et infra-cytologiques que seul le laboratoire met en évidence : la Macrocytose sanguine et médullaire ou Anémie Mégaloblastique.

Preuve de cette carence :

Elle peut se faire par le dosage urinaire du F.I.G.L.U. dont l'élimination urinaire est très augmentée.

En fait, les résultats thérapeutiques obtenus par l'acide folique est une preuve suffisante de sa responsabilité dans la cause de l'anémie mégaloblastique.

Théories pathogéniques :

En 1956, GIRWOOD et LENNIN (26) trouvent que la Primidone présente un noyau pyrimidique, que l'on peut rapprocher du noyau ptéridine de l'acide folique, évoquant la possibilité d'un phénomène compétitif d'inhibition entre la Primidone et un système enzymatique englobant l'acide folique comme cofacteur.

Mais, si on continue le traitement anti-épileptique, tout en associant de l'acide folique, la mégaloblastose ne se produit pas, d'où une deuxième théorie évoquée par ALBAHARY et coll. (4) :

Pour eux, le trouble consiste en la transformation de l'acide folique sous forme conjuguée en acide folique libre, qui se fait sous l'action d'un enzyme : La B. C. conjugase, qui serait inhibé par les anti-épileptiques, type Primidone.

Cela expliquerait pourquoi, en introduisant un acide folique actif dans l'organisme, l'érythropoïèse reste normale, malgré le traitement anti-convulsivant.

Y a-t-il déficit en B. C. conjugase ? Nous revenons sur ce problème du déficit enzymatique.

C O N C L U S I O N S

Notre observation nous a amenés à cette brève mise au point sur les Insuffisances Médullaires Aiguës et les Anémies Mégalo-blastiques. Dans toutes les observations étudiées, nous n'avons pas trouvé la présence d'éléments mégalo-blastiques au cours d'une Insuffisance Médullaire Aiguë. Nous sommes arrivés à nous poser alors ce problème :

Quel est le rôle déterminant des deux thérapeutiques, dans la genèse de cette Insuffisance Médullaire ?

Si le SEDANTOINAL[®] semble avoir joué un rôle déclenchant dans l'Insuffisance Médullaire, nous avons constaté que, malgré l'arrêt du traitement, malgré une formule sanguine sub-normale, l'Insuffisance Médullaire n'a fait que s'aggraver sous traitement de MYSOLINE[®], dont la dose a été augmentée ; par contre, ce dernier a pu jouer un rôle important dans la progression de l'Insuffisance Médullaire, une fois le processus déclenché, tout en modifiant le mécanisme.

Y a-t-il eu synergie additive au début, ou potentialisation de ces deux médicaments ?

Quoi qu'il en soit nous retiendrons :

1° - l'importance capitale du terrain au cours des accidents hématologiques causés par les thérapeutiques anti-comitiales.

Si cet enfant avait été traité par MYSOLINE[®], sans SEDANTOINAL[®], il est fort probable qu'une anémie méga-loblastique seule se serait déclenchée, attirant l'attention sur l'existence d'un déficit enzymatique chez cette malade, ce qui aurait interdit l'emploi de toutes autres drogues réputées toxiques.

Cela nous montre enfin :

.../...

- 2° - l'intérêt de pratiquer très régulièrement, comme nous l'avons vu, un examen hématologique chez les malades traités par tel ou tel anti-comitial, et enfin :
- 3° - le danger encouru en utilisant une association de deux médicaments toxiques, dont les effets peuvent se potentialiser.

B I B L I O G R A P H I E

1. ABBOTT (J.A.) - SCHWAB (R.S.). The serious side effects of the never antiepileptic drugs. Their control and prevention.
New England J. Med. 1950, 242, 943-949.
2. ABBOTT (J.A.) - SCHWAB (R.S.). Mésantoïne in the treatment of epilepsy a study of its effect on the leucocyte count in 79 cases.
New England J. Med. 1954, 250, 197-199.
3. AIRD (R.B.). California Med. 1948, (Mar.) 141.
4. ALBAHARY (C.). Les maladies médicamenteuses d'ordre thérapeutique et accidentel.
Paris, Masson, 1953.
5. ALBAHARY (C.) - MARTIN (S.). Méfaits sanguins des anticonvulsivants de synthèse.
Sem. Hôp. Paris (Thérapeutique) 1960, 36, 507-510.
6. ARBOGAST (J.E.). Anémies mégaloblastiques dues à certaines médications antiépileptiques.
Dactyl. 124 p. Thèse Méd. Strasbourg 1963.
7. ARIEFF (A.J.) - MIER (M.). Anticonvulsivant and psychotrope action of tegretol.
Neurology (Minneap.) 1966, 16, 107-110.
8. BADENOCH (J.). Discussion on macrocytosis and megaloblastic anemia in epileptics on anticonvulsivant drugs.
Quart. J. Med. 1956, 25, 567.
9. BENHAMOU (E.D.) - ALBOU (A.). Sur 2 cas d'anémie aplastique causée par la mésantoïne.
Alg. Méd. 1952, 56, 389-392.
10. BERCEL (N.A.) - FINESILVER (B.) - SOLOMON (P.) - SOMERFELDZISKIND (E.). Mesantoïne in epilepsy. Report of 80 cases.
J. amer. med. ass. 1950, 143, 1460-1462.
11. BERNARD (J.) - DAUSSET (J.) - DREYFUS (B.) - GAULTIER (M.) - NAJLAN.
Anémies. Leucopénies. Thrombopénies provoquées par les médicaments.
Cah. du Coll. de Méd. 1965, 6, n° 12.
12. BERNARD (J.) - NAJEAN (Y.) et coll. Aplasie médullaire aiguë fatale idiopathique des jeunes sujets.
Nrf. d'Hémato. 1963, 3, 185.

13. BERNARD (J.) - NAJEAN (Y.). Evolution des idées sur les insuffisances médullaires. Des aleucies hémorragiques, des anémies aplastiques et des pancytopénies. Un cadre physiopathologique moderne des I.M. Rev. Prat. (Paris) 1964, 14, 3989-3990.
14. BERNARD (J.) - DAUSSET (J.) - MAGIS (C.). Les cytopénies médicamenteuses. Paris, Masson et Cie 1965.
15. BERNHARDT (U.). Fatal granulocytopenic following hydantoines : mésantoïne et Dilantin. Report of a case. J. Med. Ass. Ala. 1950, 12, 193-197.
16. BOIVIN (P.). Pancytopénie avec malformations multiples. Maladie de Fanconi. La méd. infantile 1962, 10, 591.
17. BOUSSER (J.) - BILSKI - PASQUIER (G.) - ZITTOUN (R.). Les insuffisances médullaires secondaires de l'adulte. Rev. Prat. 1964, 14, 4017-4024.
18. BURREL (Z.L. J.R.). Fatal pancytopenic as a result of improperly supervised mesantoïne therapy. Amer. Practit. 1955, 6, 726-728.
19. CAILLE (B.) - BERNARD (J.) et coll. Etude par l'hémoculture de la surinfection microbienne au cours d'hétopathies diverses. Place des Salmonella typhimurium. Rev. Fr. et Clin. Biol. 1961, 4, 337.
20. CHRISTENSON (W.N.) - ULTMANN (J. E.) - ROSEMAN (D. M.). Megaloblastic anemia during (mysoline) therapy. J. amér. méd. ass. 1957, 163, 940-942.
21. DAVIES (R.) - FISCH (C.) - TISCHER (E.P.). Pancytopenia due to mesantoïne. Report of a case. New Eng. J. Med. 1950, 242, 863-864.
22. DAUSSET (J.). Table ronde sur anémies, leucopénies, thrombopénies provoquées par les médicaments. Cah. Coll. Méd. 1965, 6, n° 12.
23. DEBRAY (J.). Les cytopénies sanguines congénitales d'origine médullaires in "Actualités Pédiatriques". Prof. Lelong, 4ème série, 1962, 311-322.

24. FREIREICH (E.) - LEVIN (J.) et coll. The function and fate of transfused leukocytes from donors with chronic myelocytic leukemia patients.
Ann. N.Y. Acad. Sc. 1964, 113, 1081.
25. GIORDANO (A.). Una rara complicazione tossica de farmaci nuti convulsivi : l'anemia megaloblastica.
Lav. neuropsi, Roma, 1958, 22, 520-529.
26. GIRWOOD (R.U.) - LENNAN (J.A.R.). Megaloblastic anemia occuring during primidone therapy.
Brit. Med. J. 1956, 1, 146-147.
27. HARRISON (F.F.) - JOHNSON (R.D.) - AYER (D.). Fatal aplastic anemia following use of tridione and a hydantoïne.
J. amer. med. ass. 1946, 132, 11-13.
28. HASSELBACK (R.C.) - THOMAS (J.W.). Aplastic anemia.
Can. med. ass. J. 1960, 82, 1253-1260.
29. HAUSSER (E.) - BERGOZ (R.) - CROCI (D.). L'anémie mégalo-blastique provoquée par les médicaments anti-épileptiques.
Nouv. Rev. Franç. Hémat. 1964, 4, 221-232.
30. HAWKINS (C.F.) - MEYNELL (M.J.). Macrocytosis and Megaloblastic anaemia in epileptics on anticonvulsant drugs.
Quart. J. Med. 1956, 49, 567-568.
31. HUTCHINSON (J.L.) - MAC INTOSH (P.C.). Megaloblastic anaemia due to anticonvulsant therapy.
Canad. med. Ass. J. 1960, 82, 365-368.
32. ISAACSON (S.) - GOLD (J.A.) - GINSBERG (V.). Fatal aplastic anemia after therapy with nerverone.
J. amer. med. ass. 1956, 160, 1311-1312.
33. JAMBON (M.) - BERTRAND (L.) - SALVAIN (J.) - ALRAM (D.). Myelose aplasique grave, par un dérivé de l'hydantoïne.
Montpellier med. 1951, 24, 165.
34. KIRBOE - KROMANN. Rutinemaenig blod Kontrol ved permanent behoudling ved mesantoin og dimedion.
Nord. Med. 1958, 60, 1599-1606.

.../...

35. KLIPSTEIN (F.A.). Subnormal serum folate and macrocytosis associated with anticonvulsant drug therapy.
Blood 1964, 23, 68-86.
36. LENNOX (W.G.). Tridione in the treatment of epilepsy.
J. ameri. med. ass. 1947, 134, 138-143.
37. LINKE (Von A.) - HERBERG (D.). Megaloblastische anämie du anti epileptischer therapie.
Dtsch. med. Wschr. 1959, 84, 1548-1550.
38. LOSCALZO (A.E.). The control of epilepsy on interim report on hydan-toïn and phenobarbital therapy.
J. Amer. Ass. 1947, 135, 496-500.
39. MARCHAL (G.) - DUHAMEL (G.) - BILSKI-PASQUIER (G.). Sur les transformations des aplasies médullaires en leucoses aiguës.
N.R.F. d'Hémato. 1963, 3, 221.
40. MATHE (G.) - AMIEL (J.L.) - SCHWARZENBERG (L.) et coll. Successful allogenic bone marrow transplantation in man. Chimerism induced specific tolerance and possible antileukemic effect.
Blood 1965, 25, 179.
41. MATHE (G.) - BERNARD (J.) et coll. Nouveaux essais de greffe de moelle osseuse homologue après irradiation totale chez des enfants atteints de leucémie aiguë en rémission. Le problème du syndrome secondaire chez l'homme.
Rev. hémato. 1960, 15, 115.
42. MEIER (U.). Knocheumerksschädigung durch moderne antikonvulsiva (Hydantoïn Korpa und Tridione).
Dtsch. med. Wschr. 1953, 78, 1107-1109.
43. MESSERSCHINTT (J.) - PASQUET (P.). Myélose aplasique fatale par sédantoïnal.
Alg. med. 1962, 66, 717-718.
44. NIELSEN (D.T.). Aplastic anaemia following mesantoïn with recovery.
Ann. West. end S. 1952, 6, 252.

45. MONGES (H.) - BOUDOURESQUES (J.) - REDON (M.). Panmyelophthisie d'allure gravissime, mais suivie de guérison au cours d'un traitement par l'épidione et le sédantoïnal.
Sud. med. chiz. 1951, 84, 1308-1310.
46. OLMER (J.) - CASANOVA (P.) et coll. Agranulocytose gravissime après médication anti-épileptique. Essai de greffe de moelle osseuse.
P.M. 1963, 71, 2257-2258.
47. OSGOOD (E.E.). Number and distribution of human leuco-cell.
Blood. 1954, 2, 1141.
48. OSSIPOVKI (B.). Hémopathies toxiques.
Corse. Med. Sept.-Oct. 1962.
49. RIFFAT (G.) - BRIZARD (C.P.) - DELOMIER (Y.) - PROST (G.). Anémie mégaloblastique et médication anticonvulsivante. 1 observation.
J. med. Lyon 1965, 46, 1469-1475.
50. ROBINS (M.M.). Aplastic anemia secondary to anticonvulsants.
Amn. J. Dis. child 1962, 104, 614-624.
51. RYAN (G.M.S.) - FORSHAW (J.W.B.). Megaloblastic anemia due to phenytoin sodium.
Brit. med. J. 1955, 2, 242-243.
52. SCHWARZENBERG (L.) - MATHE (G.) - AMIEL (J.L.) et coll. Le traitement symptomatique de l'agranulocytose par la transfusion de globules blancs.
P.M. 1966, 74, 1057-1060.
53. SCHWARZENBERG (L.) - CATTAN (A.) et coll. Correction des désordres graves de leucocytes et des immunoglobulines. La greffe de moelle osseuse.
P.M. 1966, 74, 1061-1064.
54. SMITH (J.C.) - HEINLE (R.W.) - KIMBALL (O.P.). Hypoplastic anemia in a patient treated with tridione case report.
Ohio, Sc. Med. J. 1949, 45, 582-584.
55. SPRING (M.) - SALTZ (W.B.). Fatal aplastic anemia due to mesantoïn.
N.Y. St. J. Med. 1955, 55, 3478-3479.

56. TRIDON (P.) - WEBER (M.). Complications des thérapeutiques anti-épileptiques.
Congrès de Grenoble, 12-17 sept. 1966.
57. WAITS (R.) - MEYER et coll. Aplasic myéloïde subaiguë avec aplasie lymphoïde.
N.R.F. d'hématologie. 1963, 3, 606.
58. WAITS (R.) - MEYER (S.) - MEYER (G.). Les aplasies médullaires de l'adulte. Etude anatomo-clinique.
Mars. Med. 1963, 100, 403.
59. WELLER (R.W.) - METCALFE (J.). Fatal pancytopenia following the use of "Mesantoïn". Report of a case.
New Engl. 1949, 241, 17.
60. WICKES (I.G.). Megaloblastic anemia and anticonvulsants.
Brit. med. J. 1961, 2, 1435.
61. WILLIAMS (C.M.). Aplastic anemia due to Mesantoïn.
Alf. Hosp. Clin. Rep. (Melbourne) 1960, 10, 69-71.

